

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Targocid y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

La teicoplanina es un antibiótico glicopeptídico producido mediante la fermentación de *Actinoplanes teichomyceticus* con actividad bactericida in vitro contra bacterias grampositivas aerobias y anaerobias. Es un antibiótico complejo formado por seis subcomponentes glicopeptídicos estrechamente relacionados (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 y A2-5, que forman el grupo A2, y A3) como se define en la monografía de la teicoplanina de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) actual. De hecho, algunos subcomponentes son grupos de picos más pequeños, es decir A2-1, A2-3, A2-5 y A3. Los subcomponentes se separan mediante HPLC de acuerdo con su polaridad.

La teicoplanina inhibe el crecimiento de organismos susceptibles interfiriendo en la biosíntesis de la pared celular en un punto diferente del afectado por los antibióticos beta-lactámicos. La unión específica a los residuos de D-alanil-D-alanina bloquea la síntesis de peptidoglicanos.

A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización de Targocid y sus denominaciones asociadas, la Comisión Europea notificó a la EMA un procedimiento de arbitraje oficial de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de resolver las divergencias entre los Resúmenes de las Características del Producto (RCP) autorizados en cada país para los productos mencionados anteriormente y, por tanto, para armonizar los RCP en toda la UE.

- **Aspectos relacionados con la calidad**

El TAC aprovechó la oportunidad para armonizar el expediente de calidad de Targocid y denominaciones asociadas como parte del procedimiento de arbitraje.

Se proporcionó el informe armonizado para el principio activo (teicoplanina) y para los productos que lo contienen: Targocid 100, 200 mg y 400 mg polvo para solución inyectable/perfusión y Targocid 100, 200 mg y 400 mg polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión.

La información sobre el principio activo se presentó en un ASMF. Se facilitó información detallada sobre los materiales de partida y el proceso de fermentación y purificación y se encontró que era aceptable.

La armonización de la especificación del principio activo era necesaria porque en algunos Estados miembros se habían aprobado límites más estrictos para los subcomponentes individuales, que en la monografía actual de la Ph. Eur. El espectro de los subcomponentes de la teicoplanina se ha caracterizado mejor. Los límites para todos los subcomponentes individuales se establecieron en base a los datos de los lotes en el momento de la liberación y durante los ensayos de estabilidad. La potencia del principio activo teicoplanina se ensaya de acuerdo con la monografía de la Ph. Eur. para la valoración microbiológica de los antibióticos. Se puede concluir que los resultados de los lotes demuestran una buena consistencia del proceso de fabricación.

Se aportó un certificado de TSE válido para el principio activo.

La manera de presentar la información sobre desarrollo, fabricación y control del producto terminado se considera satisfactoria. El informe del producto terminado se actualizó de modo que incluyera estudios de compatibilidad con varios tipos de diluyentes, bolsas de PVC y jeringas, junto con datos de estabilidad durante el uso.

Las concentraciones del producto terminado teicoplanina se declaran convencionalmente y se prescriben en términos de masa (p. ej., 200 mg y 400 mg), pero dada la variabilidad del principio activo, es la potencia del producto terminado, determinada mediante valoración microbiológica y

declarada en UI (p. ej., 200.000 UI o 400.000 UI) la que determina la cantidad cuantitativa de principio activo en el producto terminado. Por tanto, la información sobre el producto se ha actualizado para declarar los datos cualitativos y cuantitativos del principio activo en términos de masa y UI: cada vial contiene 200 mg (o 400 mg) de teicoplanina equivalentes a 200.000 UI (o 400.000 UI).

El periodo de validez del producto está respaldado por los datos de estabilidad pertinentes.

Los resultados de las pruebas realizadas indican una coherencia y uniformidad satisfactorias de las características importantes para la calidad de los productos, que a su vez permiten concluir que los productos deberían mostrar un comportamiento satisfactorio y uniforme.

- **Aspectos clínicos**

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

El desarrollo clínico se ha centrado en la susceptibilidad de las bacterias grampositivas a la teicoplanina y no en indicaciones específicas. De forma consistente con las Guías del CHMP sobre la Evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2), se consideró aceptable concretar además las indicaciones.

La eficacia de la teicoplanina en el tratamiento de infecciones grampositivas se ha investigado en una serie de estudios clínicos que se presentaron en la autorización inicial junto con referencias bibliográficas. Entre los estudios clínicos se incluyeron dos estudios terapéuticos abiertos y no comparativos; el estudio multicéntrico europeo (EG-87-42) y el estudio multicéntrico abierto de EE.UU. (N-86-04) y una revisión de los estudios comparativos realizados con teicoplanina (EG-87-35). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio EG-87-42 (que fue el mayor de los dos estudios no comparativos) presentaba posibles infecciones grampositivas de diferentes puntos, teniendo la mayoría infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB), septicemia e infecciones óseas y articulares. También se documentaron algunos casos de endocarditis, infecciones de las vías respiratorias e infecciones del tracto urinario.

Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos grampositivos

El CHMP debatió sobre las siguientes infecciones causadas por microorganismos grampositivos:

- **Infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB)**

La eficacia clínica y bacteriológica de la teicoplanina se demostró en las IPTB (37,4 % de todas las zonas de infección) en el estudio EG-87-42 (estudio multicéntrico europeo).

El CHMP concluyó que la teicoplanina debería estar indicada en las IPTB complicadas, es decir en los casos graves, pero no para el tratamiento de IPTB menores de acuerdo con las guías de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), que no recomienda los antibióticos sistémicos para el tratamiento de IPTB menores.

- **Infecciones óseas y articulares**

La eficacia clínica y bacteriológica de la teicoplanina se demostró en el estudio multicéntrico europeo y en el estudio multicéntrico abierto de EE.UU.

Como ha acordado el CHMP, la indicación para el tratamiento de las infecciones óseas y articulares se ha mantenido sin mencionar específicamente la osteomielitis, la artritis séptica y las infecciones prostéticas.

- **Neumonía e infecciones de las vías respiratorias**

En el estudio EG-87-42, el estudio multicéntrico europeo, aproximadamente el 9 % de los sujetos participantes tenía infecciones de las vías respiratorias bajas. La curación clínica y la tasa de mejoría fue de aproximadamente un 90 % y la tasa de éxito bacteriológico fue del 76 %. El TAC también analizó otros estudios.

Los resultados de varios estudios tratados por el TAC indican que la teicoplanina tiene un lugar en el manejo de la neumonía. El CHMP acordó que la teicoplanina puede estar indicada para el tratamiento de la neumonía (neumonía hospitalaria y extrahospitalaria) sin restringir su uso dependiendo del patógeno. No obstante, debido a su limitado espectro de actividad antibacteriana, se ha incluido una referencia cruzada a la sección 4.4. sobre el limitado espectro del uso antibacteriano y su uso racional.

- Bacteriemia/septicemia/sepsis

Dado que la «sepsis» suele ser una afección secundaria a una infección en una zona primaria no se consideró aceptable como indicación independiente y, por tanto, se eliminó de la lista de indicaciones. En su lugar, se ha incluido la indicación de bacteriemia de acuerdo con la Guía del CHMP sobre la Evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

- Infecciones del tracto urinario (ITU)

En el estudio EG-87-42 (estudio multicéntrico europeo), se demostró la eficacia clínica y bacteriológica de la teicoplanina en las ITU (8 % de todas las zonas de infección). Considerando que las ITU son principalmente infecciones gramnegativas, el TAC consideró que la teicoplanina tiene un papel limitado en el tratamiento de las ITU. Por tanto, la indicación se restringió a infecciones complicadas del tracto urinario, lo que fue aceptado por el CHMP.

- Endocarditis infecciosa

El TAC no ha realizado estudios específicos que respalden esta indicación. No obstante, se incluyeron algunos casos de endocarditis en los estudios abiertos (EG-87-42 y N-86-04) realizados para respaldar la autorización de comercialización inicial. En el estudio EG-87-42, el desenlace clínico de la endocarditis fue del 83 % (excluidos los pacientes considerados no evaluables).

El TAC ha proporcionado pruebas de publicaciones que respaldan el uso de la teicoplanina en combinación con otros agentes antimicrobianos, como los aminoglucósidos. Por tanto, el CHMP estuvo de acuerdo con la propuesta del TAC de que se debe usar la teicoplanina en combinación con otros agentes antimicrobianos cuando sea adecuado, como se indica en la referencia cruzada de la sección 4.4

- Peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD).

Existen pruebas que indican que la teicoplanina es eficaz en esta indicación. De hecho, en un metaanálisis de Cochrane de ensayos controlados aleatorizados (ECA) en adultos o niños con peritonitis asociada a DPCA, aunque la respuesta primaria y las tasas de recaída no difirieron entre las pautas intraperitoneales (IP) basadas en glicopéptidos y los regímenes con cefalosporinas de primera generación, era más probable que las pautas con glicopéptidos produjeran una curación completa y era menos probable que se produjera un fracaso del tratamiento primario con teicoplanina que con vancomicina (Wiggins et al. 2008)¹. Considerando toda la información disponible, el CHMP acordó que esta indicación debería permanecer en el RCP armonizado.

Profilaxis de infecciones causadas por microorganismos grampositivos

Se realizaron cuatro estudios comparativos de profilaxis.

Los estudios aportados como respaldo del uso profiláctico en cirugía cardíaca sugieren que la teicoplanina no era eficaz en la prevención de las infecciones posquirúrgicas.

La indicación para el uso profiláctico de la teicoplanina en cirugía ortopédica no se justificó adecuadamente. Los datos no se consideraron suficientemente sólidos, ya que eran estudios comparativos abiertos en los que no se demostró que la teicoplanina era mejor que los comparadores. Por tanto, el CHMP no consideró aceptable la indicación para el uso profiláctico de la teicoplanina.

¹ Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

No se presentaron datos que respaldaran el uso de la teicoplanina en la prevención de la endocarditis infecciosa.

Sobre la profilaxis de la cirugía dental, los resultados sugirieron que la teicoplanina podría ser útil. No obstante, esta indicación no está recomendada en las guías actuales sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa, como destacó el TAC y, por tanto, el CHMP consideró aceptable la eliminación de esta indicación.

Tratamiento de la diarrea y la colitis asociadas a la infección por *Clostridium difficile*

En el programa de desarrollo clínico de la teicoplanina se realizaron tres estudios abiertos no controlados con la formulación de teicoplanina i.v. administrada por vía oral para la diarrea relacionada con el uso de antibióticos (DAA) y la colitis pseudomembranosa (CPM) causada por *C. difficile*. En total (datos combinados), se trataron 72 episodios de infección en 71 pacientes adultos. Los resultados de estos tres estudios mostraron que la teicoplanina alcanza una tasa de respuesta clínica y bacteriológica global de casi un 90 % en pacientes positivos para cultivos y toxinas. La farmacocinética de la teicoplanina para el tratamiento de *Clostridium difficile* se investigó en el estudio DRC342-DLI073. El CHMP consideró esta indicación aceptable, ya que parece que la teicoplanina no se absorbe en gran cantidad en el tracto gastrointestinal.

Población pediátrica

La Sección 4.1 del RCP no incluye la población pediátrica en todos los Estados miembros. En la mayoría de ellos, la posología para niños, neonatos y recién nacidos se menciona en la sección 4.2.

Cuatro estudios clínicos aportaron datos en niños tratados con protocolos pediátricos específicos y uno incluyó 7 neonatos. Estos estudios fueron pequeños y la experiencia clínica disponible con la teicoplanina en neonatos, lactantes y niños es limitada. No obstante, los datos disponibles indican que la teicoplanina administrada por vía i.v. o i.m. a dosis de 10 mg/kg cada 12 horas de 1 a 5 dosis (dosis de carga) y después de 6 a 10 mg/kg una vez al día, es eficaz en el tratamiento de infecciones grampositivas como septicemia, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, infecciones de las vías respiratorias inferiores y en la neutropenia y la fiebre, en niños. Igual que con los estudios con adultos, la curación clínica fue > 80 %.

Dado que la teicoplanina ya se usa en niños, en la mayoría de los Estados miembros y las guías recomiendan su uso en niños, el CHMP respalda la indicación para el uso de la teicoplanina en niños, así como en neonatos y lactantes.

Sección 4.2- Posología y forma de administración

Posología

Se cree que la actividad antimicrobiana de la teicoplanina depende de que las concentraciones mínimas sean mayores que la CMI de patógenos particulares y también de la duración del tiempo durante el cual las concentraciones mínimas siguen siendo mayores que la CMI. El TAC ha propuesto que, para la mayoría de las infecciones, se debería mantener una concentración mínima en plasma de 10mg/l (medida mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento) y que se deben considerar concentraciones más altas, de 15 a 30 mg/l, para endocarditis, artritis séptica y osteomielitis y para infecciones graves.

En base a las simulaciones de Monte Carlo realizadas por Yamada et al² el TAC ha propuesto una dosis de carga de 6 mg/kg dos veces al día durante 3 administraciones para la mayoría de las infecciones y

² Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, Oishi R, Yamada T, Kawashiri T, Oishi R (2012). Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. International Journal of Antimicrobial Agents 40 (2012) 344– 348.

de 12 mg/kg dos veces al día durante de 3 a 5 administraciones para infecciones óseas y articulares y endocarditis infecciosa. La dosis de carga de 12 mg/kg dos veces al día es conforme a lo que se recomienda actualmente en los RCP en Francia y Finlandia. En las secciones 4.4 y 4.8 del RCP se ha incluido una advertencia de que se debe realizar un seguimiento especial de los pacientes para descartar reacciones adversas cuando se administran dosis superiores a 12 mg/kg dos veces al día.

Dado que los datos para la dosis de carga de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día) son limitados, el TAC ha aceptado la petición del CHMP de realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) adecuado para evaluar la seguridad de la dosis de carga más alta de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día). EL TAC también ha aceptado la petición del CHMP de presentar un plan de gestión del riesgo (en el que se incluirá el protocolo del PASS), en concreto para abordar adecuadamente el potencial riesgo importante del incremento de la frecuencia de nefrotoxicidad y de otras reacciones adversas graves con dosis de carga de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día).

Como es la práctica actual en algunos Estados miembros, se respetó la dosis de mantenimiento de 6-12 mg/kg/día dependiendo del tipo de infección: 6 mg/kg/día para infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos e infecciones del tracto urinario y neumonía, y 12 mg/kg/día para infecciones óseas y articulares y endocarditis.

No se ha indicado la duración global del tratamiento con teicoplanina con precisión, ya que se debe ajustar de forma individualizada dependiendo del tipo y gravedad de la infección subyacente, de la respuesta clínica del paciente y de factores del paciente como la edad y la función renal. Para la endocarditis infecciosa, el CHMP consideró que el periodo mínimo de uso sería 21 días y que se debe evitar un tratamiento superior a 4 meses.

Forma de administración

Aunque no se han proporcionado pruebas farmacocinéticas, el CHMP consideró aceptable la justificación de tener un bolo alternativo a la infusión de 30 minutos para facilitar el uso en pacientes ambulatorios. Targocid no se administra por vía intraventricular y se menciona como advertencia especial en la sección 4.4.

Determinación de la concentración sérica

El CHMP consideró aceptable la información sobre la determinación de las concentraciones séricas mínimas de la teicoplanina mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) e inmunoensayo por detección de fluorescencia polarizada (FPIA). Dado que se ha propuesto que la dosis de carga se debe administrar de 3 a 5 veces, en el RCP se ha indicado que las concentraciones séricas mínimas se monitoricen al finalizar la pauta de la dosis de carga. También se recomienda determinar las concentraciones séricas mínimas al menos una vez a la semana durante el tratamiento de mantenimiento.

Población pediátrica

En los cuatro estudios publicados del informe inicial, las pautas posológicas de la teicoplanina de los estudios varió de 6 mg/kg por unidad de dosis a una dosis de carga de 10 mg/kg cada 12 horas para 3 dosis, seguido de 10 mg/kg/día de dosis de mantenimiento.

Aunque no se ha realizado un modelo FC-FD, la posología propuesta para niños se basa en las simulaciones de Monte Carlo realizadas por Lucas et al in 2004³ y Reed en 1997⁴, que el CHMP consideró aceptables.

³ Lucas JC, Karikas G, Gazouli M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. Pharm Res 2004; 21: 2064-71.

Adultos y pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal

Se ha incluido el requisito de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal a partir del cuarto día de tratamiento con teicoplanina.

Sección 4.3- Contraindicaciones

EL TAC ha modificado la sección 4.3 incluyendo únicamente la hipersensibilidad a la teicoplanina (o a cualquiera de los excipientes).

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

El TAC propuso para el RCP armonizado el texto del perfil de seguridad básico (CSP) actualmente aprobado durante el procedimiento compartido del PSUR número GR/H/PSUR/0001/001, Toda la información importante sobre seguridad incluida en el RCP se ha enumerado por orden de importancia: reacciones de hipersensibilidad, reacciones relacionadas con la perfusión (síndrome del hombre rojo), reacciones de ampollas graves (incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)), la advertencia sobre las posibles reacciones adversas con la dosis de carga más elevada de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día), trombocitopenia, nefrotoxicidad, ototoxicidad y superinfección. El CHMP aceptó una advertencia modificada propuesta por el TAC sobre las reacciones de hipersensibilidad para abordar los casos mortales notificados y para insistir sobre la posibilidad de que existan reacciones de hipersensibilidad cruzada con la vancomicina No se obtuvieron datos que respaldaran la inclusión de la frase «convulsiones secundarias a la administración intraventricular». No obstante, en esta sección se ha añadido la advertencia «La teicoplanina no se debe administrar por vía intraventricular».

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En el RCP armonizado propuesto se ha incluido la falta de interacciones entre la teicoplanina y otros antibióticos, antihipertensores, cardiotrópicos, fármacos antidiabéticos y anestésicos.

El TAC no ha realizado ningún estudio de interacción farmacocinética entre fármacos con la teicoplanina y no se han encontrado datos publicados en la bibliografía. El CHMP ha aceptado la declaración incluida en el RCP por el TAC sobre la ausencia de estudios específicos sobre las interacciones.

A este respecto, se sabe que debido al potencial de incrementar los efectos adversos, la teicoplanina se deberá administrar con precaución en pacientes tratados de forma concurrente con fármacos nefrotóxicos u ototóxicos, como aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporina y furosemida. Esta información ha sido propuesta por el TAC en el RCP armonizado y el CHMP la consideró aceptable.

Sección 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

El TAC ha adaptado el texto de forma que sea compatible con el CSP y con la Guía del CHMP sobre la evaluación de los riesgos de los medicamentos sobre la reproducción humana y la lactancia: desde los datos hasta el etiquetado (EMEA/CHMP/203927/2005). El solicitante no ha aportado datos que demuestren la inocuidad para los neonatos o bebés lactantes; por tanto, se ha eliminado la frase «No se prevé la aparición de efectos sobre los neonatos/bebés alimentados con leche materna, ya que la teicoplanina no se absorbe por vía oral». De acuerdo con las guías del CHMP y las guías del RCP, el solicitante ha incluido también información con respecto a la fertilidad.

El CHMP consideró el texto propuesto aceptable.

Sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El CHMP aceptó el texto propuesto del CSP que se adoptó durante el procedimiento compartido del PSUR (GR/H/PSUR/0001/001).

⁴ Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. J Antimicrob Chemother 1997 ; 39: 789-96.

Sección 4.8 Reacciones adversas

En general, en la sección 4.8 del RPC armonizado propuesto se han incluido las reacciones adversas indicadas en el CSP adoptado durante el procedimiento compartido del PSUR número (GR/H/PSUR/0001/001) usando los términos preferentes (TP) del MedDRA y la clasificación por sistemas y órganos (SOC).

Las frecuencias de todas las reacciones adversas indicadas se han calculado usando los datos de ensayos clínicos internos utilizados para la presentación inicial y se incorporaron al CSP durante el procedimiento compartido del PSUR número GR/H/PSUR/0001/001 aceptado por los Estados miembros. El CHMP aceptó el RCP armonizado propuesto en el que se reflejan los cambios.

El TAC también ha abordado el efecto de la dosis de carga más alta (como se propone en la sección 4.2) sobre la posible aparición de reacciones adversas. Dado que esta dosis de carga de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día) no está bien establecida, se ha incluido un texto claro en la sección 4,8 del RCP indicando que se deberá monitorizar especialmente a los pacientes para descartar la aparición de reacciones adversas cuando se administran las dosis más altas (de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día)). Además, como ya se ha mencionado, se ha solicitado al TAC que realice un PASS adecuado para evaluar la seguridad de esta dosis más alta.

Sección 4.9- Sobredosis

No se han identificado reacciones específicas nuevas causadas por la sobredosis con teicoplanina en la población adulta. En la población pediátrica no se notificaron reacciones adversas en la mayoría de los casos de sobredosis con teicoplanina; la agitación y los vómitos se confunden por los tratamientos concomitantes o la situación clínica. El CHMP aceptó el texto propuesto del CSP que se adoptó durante el procedimiento compartido del PSUR (número GR/H/PSUR/0001/001).

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

El espectro antibacteriano se ha actualizado de conformidad con la Nota explicativa del CHMP sobre la Evaluación de los medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas (CPMP/EWP/588/95 rev 2).

En la versión actual de los puntos de corte de la CMI del EUCAST, el punto de corte de la resistencia para *Staphylococcus aureus* se ha reducido a > 2 mg/ml para evitar la notificación de cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos (GISA), ya que las infecciones graves con GISA no se pueden tratar con dosis mayores de vancomicina o teicoplanina.

Con respecto a *Enterococcus spp.*, el punto de corte de la resistencia para la teicoplanina se ha reducido a >2 mg/ml para evitar informes erróneos de aislamientos con resistencia mediada por la Van-A. Para los estafilococos negativos para la coagulasa (CoNS), el punto de corte de la resistencia es >4 mg/ml.

Espectro microbiológico de la teicoplanina cubre a todos los estafilococos, incluido *Staphylococcus aureus* susceptible o resistente a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos, principalmente *Streptococcus pyogenes*, estreptococos del grupo Viridans y *Enterococcus faecalis*.

Estudios recientes de tiempo-destrucción confirman que la actividad bactericida in vitro de la teicoplanina se analiza óptimamente según las guías del CLSI, con la tolerancia definida a 24 horas.

Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas

La armonización de la sección de farmacocinética en el RCP de la teicoplanina se basa en los primeros datos proporcionados en la solicitud de autorización de comercialización inicial y con más datos recientes obtenidos en una búsqueda bibliográfica. El CHMP aceptó el formato general propuesto por el TAC de acuerdo con las directrices de la UE sobre los RCP. También, se ha incluido la linealidad de la farmacocinética además de una declaración sobre las poblaciones especiales, de conformidad con las directrices de la UE mencionadas anteriormente.

Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El RCP armonizado propuesto se ha actualizado con información adicional sobre los órganos diana y la toxicidad para la reproducción. Los datos de seguridad preclínica respaldan estas modificaciones propuestas y se aportan como parte del informe pericial en la documentación toxicológica y farmacológica. A petición del CHMP se han incluido otras modificaciones en el texto de la sección sobre toxicidad para la reproducción.

Prospecto

Después de realizar todos estos cambios en el RCP, se tuvieron que hacer las modificaciones oportunas en el prospecto. Se efectuó una prueba de legibilidad y se presentó durante el procedimiento de arbitraje. El CHMP aprobó el texto final del prospecto.

Actividades encaminadas a minimizar el riesgo

Estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS)

Dado que los datos para la dosis de carga de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día) son limitados, el CHMP ha solicitado al TAC que realizara un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) para evaluar la seguridad de la dosis de carga más alta de 12 mg/kg dos veces al día. Este PASS se ha impuesto como condición para la Autorización de comercialización.

El TAC deberá presentar a la Agencia Europea de Medicamentos y al PRAC el protocolo del estudio para su evaluación de conformidad con los requisitos del módulo VIII del GVP (Adenda I). Los protocolos, resúmenes e informes finales del estudio se presentarán en el formato que se indica en el Anexo III del Reglamento de Ejecución de la Comisión (UE) nº 520/2012. El protocolo del estudio se introducirá en el registro electrónico de la UE de estudios posteriores a la autorización (Registro PAS de la UE) antes del inicio de la obtención de datos.

El protocolo de estudio de este PASS no intervencionista se presentará en un plazo de 2 meses desde la decisión de la Comisión.

Plan de gestión de riesgos

EL CHMP ha solicitado al TAC que presentara un plan de gestión de riesgos en un plazo de 6 meses desde la decisión de la Comisión para abordar adecuadamente los potenciales riesgos importantes, en concreto el incremento de la frecuencia de nefrotoxicidad y otras reacciones adversas graves con la dosis de carga de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg/día). El protocolo del PASS también se deberá incluir en el plan de gestión de riesgos.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

En conclusión, tras la evaluación de las propuestas presentadas por el TAC y el debate en el seno del comité, el CHMP adoptó la información sobre el producto armonizada, compuesta por el resumen de las características del producto (RCP) el etiquetado y los prospectos para Targocid y denominaciones asociadas.

Asimismo, se aprobó un texto armonizado para el módulo 3.

Basándose en lo anterior, el CHMP considera que la relación beneficio/riesgo de Targocid y denominaciones asociadas es favorable y que se pueden aprobar los textos armonizados de la información sobre el producto.

Considerando que:

- el Comité consideró el arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE

- El Comité consideró las divergencias identificadas en la información sobre el producto para Targocid y denominaciones asociadas con respecto a las secciones de indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, contraindicaciones y advertencias especiales y precauciones de uso, así como las demás secciones del RCP.
- el Comité ha revisado los datos disponibles presentados por el TAC procedentes de los estudios clínicos existentes, los datos de farmacovigilancia y la literatura publicada que justifica la armonización propuesta del RCP.
- el Comité ha aprobado la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuesta por el titular de la autorización de comercialización.

El CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización. El resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Targocid y denominaciones asociadas (ver Anexo I).

Además, el CHMP ha recomendado las condiciones para la Autorización de Comercialización que se indican en el Anexo IV.